Aus der Physiologisch-chemischen Anstalt der Universität Basel

Ueber die biologische Wirkung der Lithiumsalze und ihre therapeutische Verwendbarkeit

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Arnold Gustav Bener

von Chur

BASEL 1933

Druck von Benno Schwabe & Co.

Aus der Physiologisch-chemischen Anstalt der Universität Basel

Ueber die biologische Wirkung der Lithiumsalze und ihre therapeutische Verwendbarkeit

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Arnold Gustav Bener

von Chur

BASEL 1933

Druck von Benno Schwabe & Co.

Genehmigt von der medizinischen Fakultät der Universität Basel auf Antrag von Herrn Prof. *Karl Spiro*

Tag der Promotion: 4. März 1931

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift, 62. Jahrgang 1932, Nr. 6, Seite 135

2130

In dankbarer Erinnerung
an den Vater, Dr. R. Bener,
und an den Lehrer Prof. K. Spiro
meiner lieben Mutter
gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546709_0033

Die Ionen der Alkalien und alkalischen Erden spielen in der Biologie eine fundamentale Rolle, die lange beinahe übersehen blieb. Sie beeinflussen tatsächlich den Dispersitätsgrad der in biologischen Substraten kolloid gelösten Stoffe; sie ermöglichen erst die für alles Leben erforderliche Wasserregulation in und außerhalb der Zellen, und ebenso sind Puffergemische ohne ihre Gegenwart kaum denkbar. Kalzium spielt als wesentlicher Bestandteil wohl aller Stützgewebe eine sehr wichtige Rolle. Die Art der Bindung der Kalksalze an die organischen Stoffe der Stützgewebe kann uns vielleicht einmal tiefer in das Verständnis der Salz-Kolloidbindungen führen. Wenn es auf den ersten Blick gewagt erscheint, den biologischen Lithiumwirkungen nachzugehen, so ist dieses jedoch gerechtfertigt, wenn wir daran denken, daß wir in diesem Metall einen Stoff haben, der in der bekannten *Hofmeister'schen Reihe eine Mittelstellung* einnimmt, von der aus wir uns das besondere Verhalten des Lithiums besser erklären können.

Vorkommen des Lithiums.

„Die im Anfange des periodischen Systems stehenden Elemente Li, Be und B sind trotz ihres niedrigen Atomgewichtes sehr selten, während sonst im allgemeinen die Häufigkeit der Elemente mit steigender Ordnungszahl sehr stark abnimmt. Das gilt nicht nur für die Häufigkeit auf der Erde, sondern auch für Meteorite und für die Atmosphäre und Sterne."

Das natürliche Vorkommen des Lithiums als Mineral ist immerhin nicht so gering als es dem minimalen Gehalt der bekannten Lithium führenden Mineralwässer nach den Anschein hat. Die Ursache hiefür wurde von *Hintz* und *Grünhut* in den zur Lösung ungünstigen chemisch-geologischen Bedingungen gesehen. Sie betrachten einen Lithiumgehalt von über 3 mg/kg Mineralwasser als hoch. Es gilt aber als sicher, daß auch viel kleinere Mengen dieses Metalls in einer wässerigen Lösung pharmakologisch wirksam sein können. Aus den Analysen der meisten europäischen

Lithiumwässer ist ersichtlich, daß diese Menge von 3 mg/kg selten erreicht ist. Trotzdem wird vielen dieser Quellen besondere Heilkraft auf Grund ihres Lithiumgehaltes zugeschrieben. Auch außerhalb der Kreno- und Balneotherapie haben kleinste Metallmengen erfolgreiche Anwendung gefunden. Einer grobquantitativen Anschauungsweise müssen die Wirkungen oft sehr geringer Mengen Substanz, wie wir sie etwa in der Erscheinung der Oligodynamie vor uns haben, unerklärlich bleiben. Diese Skepsis der oligodynamischen Wirkung gegenüber wurde durch die Feststellung der Tatsache, daß sich die einzelnen Kationen als Bestandteile des lebenden Gewebes wenn überhaupt, so nur in geringem Maße ersetzen lassen, nicht erschüttert. Nach *Bokorny* kann z. B. Lithium als Salz das Kalium im Nährgemenge für Schimmelpilze nicht ersetzen. Auch die Theorie, daß Lithium die Harnsäuredepots am leichtesten mobilisiert (als leichtlösliches Li-Urat) hat durch diese Feststellung keine Stütze erhalten.

Die unbestreitbaren Qualitäten vieler Wässer veranlaßten dann eine Reaktion in der kritischen Bewertung dieser Wirkungen.

Wohl kennt man Lithiumsalzquellen in der Natur, die in ihrem Lithium-Gehalt 3 mg/kg weit überschreiten (Bad Orb, Salsomaggiore), sie sind aber selten. Die bedeutendste schweizerische Quelle ist die von Tarasp (Emerita 9,02 mg/kg, Lucius 9,14 mg/kg). Von therapeutischem Interesse ist das Vorkommen des Lithiums in verschiedenen Quelltypen: alkalisch muriatisch: Vals-les-Bains, Châtel-Guyon; alkalisch: Passugg; alkalisch-muriatisch-salinisch: la Bourboule; selten ist das Vorkommen einer Gips-Lithiumquelle (Malvern, Ussat). Deutsche starke Lithiumwässer sind Aßmannshausen, die Dürkheimer Maxquelle, Kissingen usw.

Ueber das anderweitige Vorkommen von Lithium in der Natur liegen mir keine zuverlässigen Angaben vor.

Physiologische Wirkung.

Um die Wende des letzten Jahrhunderts entdeckte *Herbst* die sehr ausgesprochenen und charakteristischen Wirkungen des Lithiums auf die Seeigelblastula. Spätere Untersucher (*Runnström, Spek, von Ubisch*) bestätigten seine Befunde.

Die *Lithiumwirkung auf die lebende Zelle* kann isoliert von derjenigen ihr nahestehender Kationen nicht verstanden werden. Seit *Hofmeister* sind wir in der Lage, manche Eigenschaften der für die Balneologie so wichtigen Kationen in ein System zu bringen. Die Hofmeister'sche Reihe für Fällbarkeit und Quellbarkeit emulsoider Kolloide, deren geschlossene Phase sich auf der sauern Seite des isoelektrischen Punktes befindet, ist folgende:

K, Na, Li, Mg, Ca.

$\xrightarrow{\quad}$

\+ quellend —

— fällend +

$\xleftarrow{\quad}$

Die Fällwirkung verhält sich gerade umgekehrt wie die Quellwirkung, d. h., je mehr ein Kation die Tendenz hat, ein Kolloidteilchen zum Quellen zu bringen, umso weniger bringt es dieses zum Ausfallen und umgekehrt, was verständlich wird, wenn man Fällbarkeit und Quellbarkeit als Anfangs- und Endpunkte einer physikalisch-chemischen Wirkung, nämlich des Wasserentzuges, betrachtet. Diese Reihe wurde von *Herbst* bei seinen Seeigelversuchen wiedergefunden. Dazu bemerken *Höber* und *Schürmeyer*, daß es sehr auf das p_H der geschlossenen Phase ankommt, wie die Fällungsreihe für eine bestimmte Funktion verläuft. In saurem Medium soll sich so die Kationenreihe völlig umkehren lassen, was von *Runnström* mit dem Zusatz bestätigt wird, daß um den Neutralpunkt herum sogenannte Uebergangsreihen auftreten. *Oedqvist* gibt für die Quellung verschiedener Kolloidsuspensionen am Neutralpunkt folgende Reihe an: Li<Cs<Na<Rb<K<Mg<Ca. Nach *Fitting* (cit. b [*Oedqvist*]) gilt für die Permeabilitätsvermehrung in Pflanzenzellen die Reihe K>Na>Li, Mg>S, Ba>Ca. Damit in Uebereinstimmung stehen die Befunde von *Jacques Loeb* und *McCattell*, (cit. b [*Oedqvist*]), wonach Erdalkalien die Permeabilität der Eimembran bei Fundulus für K herabsetzen, ebenso Na und Li, aber in geringerem Maße. Für die Permeabilität von Kaulquappenepithelzellen gegen K-Ionen findet *Oedqvist* dieselbe Reihe. Er findet einen Antagonismus zwischen Li- und K-Ionen, „obwohl die letzteren Ionen im allgemeinen synergistisch wirken". Lithium vermehrt in schwach saurer Lösung die Permeabilität der Kaulquappenepithelien für K in stärkerem Maße als Na. Bei steigender Konzentration der Erdalkalien soll eine Umkehrung der Wirkung eintreten. *Josef Spek* gibt folgende Fällungsreihe für Protozoenkolloide an: Cs<Rb<K<Na<Li<Ca<Mg und ebenfalls eine für Anionen. Ferner macht *Spek* darauf aufmerksam, daß die spezifischen Metallwirkungen auch nur Verstärkungen der H- bzw. OH-Wirkungen sein können und gibt dort eine Quellungsreihe Li<K<Na<Ca an. Ca veranlaßt das Kolloid, Wasser abzugeben, beeinflußt damit den elektrischen Ladungszustand der suspendierten Teilchen des Kolloids: eine Vergröberung ist die Folge. K hingegen veranlaßt das Kolloid zur Wasseraufnahme, woraus feinere Verteilung des Kolloids folgt. Die Lithiumwirkung ist eine fällende (abdichtende nach *Spek*) auf die Plasmamembran, die sekundär in eine quellende übergehen kann.

Wichtig ist auch der Einfluß des Lithiumchlorid auf die Quellung der glatten Muskulatur (*Gellhorn*).

Aus dem Zitierten könnte man schließen, daß die Wirkungen der Ionen rein quantitativ verschiedene und somit in diesem Sinne unspezifische Wirkungen sind. Man könnte das Li als Nullpunkt auffassen, während K einerseits, Ca andererseits in ihrer Wirkung Extreme darstellen würden. Daraus würde verständlich, warum Li ein schwacher Antagonist gegen K und Ca sein kann. Diese Auffassung wird durch *Spek*'s Beobachtung gestützt, nach welchem Autor Li zuerst fällende, dann quellende Wirkungen auf die Plasmamembran-Zellen ausübt, ferner durch die Ergebnisse von *Violle* und *Dufour* an Quellungsversuchen mit Froschgastroknemius. Diese Forscher schreiben: „Les deux groupes de métaux" (Alk. und Erdalk.) „agissent en sens opposé, et c'est la combinaison de ces deux actions qui" . . . „règlera la courbe de imbibition". Aus meinen eigenen wenigen Versuchen scheint ein prinzipiell abweichendes Verhalten der verschiedenen Ionen nicht hervorzugehen.

Eine rein physikalisch-chemische Erklärung der offensichtlichsten „Lithiumwirkungen" stößt noch auf unüberwindliche Schwierigkeiten. Versuche hierüber wurden schon von *Herbst* und *Runnström* gemacht. Die Wirkungen auf die Seeigelblastula lassen sich in folgenden Punkten zusammenfassen:

1. Es wird die latente Orientierung der animalen Zellen am Aequator der Blastula so geändert, daß sie sich nach der Lithiumeinwirkung wie vegetative Zellen verhalten. (Auch *Herbst* mißt dieser Tatsache die Hauptbedeutung bei.)

2. Das Entwicklungstempo der unter Lithiumeinfluß stehenden Larven wird gehemmt.

3. Die Entwicklung der Keimblätter ist anormal (Exogastrulation).

4. Es herrscht die Tendenz zur Radiärsymmetrie an Stelle der bilateralen vor. Punkt 2 und 4 wurden für das Froschei durch *Alexander Gurwitsch* bestätigt.

5. *Herbst* hat festgestellt, daß die Li-Wirkung in Verbindung mit verschiedenen Anionen nur graduelle Unterschiede zeigt, und zwar sei die Li-Wirkung direkt von der Konzentration des Kations abhängig. Dieser Befund steht mit den älteren von *Franz Hofmeister* über die Fällwirkung anderer Alkalisalze auf andere kolloidale Lösungen im Einklang. Der älteste mir bekannte Erklärungsversuch für Salzwirkungen auf lebendes Plasma stammt von *Kerner von Marilaun*, cit. bei *Herbst*, doch muß ich es mir versagen, darauf einzugehen. *Herbst* selbst denkt bei der hemmenden Wirkung des Li auf die Zellen des animalen Pols auch an eine Störung des Oxygenotropismus. Die *Beeinflussung des Sauerstoffverbrauchs*

in der Zelle hat bei allen Erklärungsversuchen nicht nur für das Li, sondern auch für die andern in Betracht kommenden Kationen eine große Rolle gespielt (*Spek*, *Lillie*, *Child*, *Warburg*). *Warburg* fand weitgehende Beeinflussung des Sauerstoffwechsels durch Salzlösungen. Die exogastrulierende Wirkung des Li will *Runnström* mit einer Wasseraufnahme in die Zellplasmamembran der vegetativen Zellen erklären. Gleichzeitig findet eine entquellende Wirkung auf die Animalpolzellen statt. Dabei ist der Reifezustand der Zelle (bestimmte kolloidale Dispersionsverhältnisse) für den Ablauf der Reaktion wesentlich. Hier sei die Reihe nachgeholt, die *Runnström* für die Quellung des Plasmamembran des Seeigeleies in schwach alkalischer, meerwasserähnlicher Lösung fand: K>Na, Li>Mg>Ca. Analog den Versuchen *Herlant*'s (s. u.) findet sich hier eine Verzögerung der Zellteilung durch Li. Eine Sonderstellung nimmt Mg ein, das im Sinne des K, jedoch schwächer, antagonistisch gegen Li wirkt.

Gleiche Modifikationen können an lebenden Zellen durch verschiedene Agentien hervorgerufen werden. So hat nach *Herbst* Sulfatmangel, nach *Runnström* K-Mangel in mehrfacher Hinsicht den gleichen Effekt wie Li-Zufuhr zum Gemisch. Diese Li-Wirkungen sind nicht als Verdünnungswirkungen des K oder SO_4 zu werten. Auffallend sind die Berührungspunkte zwischen *Li- und CO_2-Wirkung* auf die Seeigelkeime (*Runnström*), was im Sinne einer Beeinflussung der zellulären Oxydationen zu sprechen scheint. Für die *plasmaabdichtende* Wirkung des Li ist die Tatsache, daß die animalen Polzellen im Wachstum stillstehen und dem Lithiumtod gleichzeitig den größten Widerstand entgegensetzen, zu verwerten. Lithium wirkt auch dann noch, wenn die Zelle aus dem Li-Medium entfernt worden ist, auf diese ein.

Betreffend der Spezifizität der Lithiumwirkung sei hier noch die Ansicht *Jacques Loeb*'s erwähnt: „All these experiments together give us the impression that different combinations of ions may exist which all have the same effect."

Es mag darauf beruhen, daß der Kolloidkomplex von Zelle zu Zelle variiert, daß *Li elektiv* auf gewisse Alters- und Entwicklungsstadien wirkt. Damit ist auch eine Erklärung für die auswählende, örtlich begrenzte Wirkung in der Seeigelblastula gegeben. Diese Eigenschaft teilt Li mit allen andern erwähnten Kationen. Die Child'sche Feststellung, daß chemische Agentien am deutlichsten auf Zellen mit lebhaftem Stoffwechsel wirken, führt uns auf die Warburg'schen Versuche (s. u.).

Die Strukturvergröberung durch Li ist von *Spek* auch in Bezug auf rote Forschblutkörperchen und Samenzellen des Regenwurmes beobachtet worden.

Ganz verschieden erscheint die Li-Wirkung, je nachdem es allein oder im Ionenverband wirkt. Das deutet darauf hin, daß die *Ionenkomplexwirkung* eine Resultante der einzelnen synergistischen und antagonistischen Wirkungen ist. Der Wirkung des Ionenverbandes auf die lebende Zelle steht die Salzwirkung auf dieselbe im Meerwasser oder in einer Körperflüssigkeit, die die Zellen bespült, nahe. Dabei muß aber besonders für letztere von wesentlichen Nebenumständen abgesehen werden. Beiden Medien, dem Blut und dem Meerwasser ist eine große Stabilität im physikalisch-chemischen Sinne eigen. Zu weitgehende Schlüsse wird man aber dennoch aus dem Verhalten des einen Mediums auf das des andern nicht ziehen dürfen.

Warburg arbeitete mit den einfachsten, annähernd invariabeln und gleichzeitig verbreitetsten biologischen Zelleigenschaften, die er in embryonalen, nicht im Gewebeverband fixierten Zellen fand, nämlich mit den von spezifischen Zellarbeiten unabhängigen Oxydationen, die in allen Zellen vorkommen und auf exogene Einflüsse konstant reagieren. Ein ideales Versuchsobjekt ist in diesem Sinne das Seeigelei. Bei höheren Tieren scheint die junge rote Blutzelle der anämisierten Ente allen Anforderungen gerecht zu werden. Diese Versuche boten aber außerdem die Möglichkeit, Aufschluß über Prozesse verwandter Art (Fermentationen) und ihr Verhalten den Aenderungen der Plasmamembran gegenüber, zu erhalten. Hier mögen die Invertasehemmungsversuche von *Neuschloß* Erwähnung finden. Die mit dem erwähnten Versuchsmaterial erzielten Ergebnisse lassen sich aber nicht ohne weiteres auf die erwachsenen und in Geweben vereinigten Zellen derselben Tiere übertragen, noch weniger also auf artfremde Zellen nach *Ewer* aus folgenden Gründen: Die Membran der Zelle hat sich im Lauf ihrer Entwicklung von einer histologisch hypothetischen Plasmahaut zu einer strukturellen Membran umgebildet. *Spek* hat auf die Konsequenzen hingewiesen, die in physikalisch-chemischer Richtung eine solche Umwandlung nach sich zieht. Von einer durch kleinste exo- und endogene Reize beeinflußbaren Oberflächenschicht wandelt sich die Kontaktfläche der Zellen zu einer viel starreren Wand. Für die Wichtigkeit der Oberflächenkräfte im Leben der jugendlichen Zelle hat *Spek*, fußend auf Ansichten von *Bütschli*, interessante Befunde beigebracht. So führt er die Zellteilung auf Veränderungen der Oberflächenspannung zurück, die sich aus verschiedener Verteilung der membranbildenden Substanzen ergeben hat und für den Mineralstoffwechsel von grundlegender Bedeutung sind. Von andern Arbeiten an „membranlosen" Zellen seien die Versuche von *Lyons*, *Spaulding*, *Matthews* und *Herlant* genannt (cit. nach *Warburg* und *Herlant*). Besonders

die Arbeiten von *Herlant* sind von höchstem Interesse. *Herlant* fand bei Mitosen in Furchungsstadien an Seeigeln eine für lipoidlösliche Stoffe undurchlässige, für lipoidunlösliche Stoffe durchlässige Plasmamembran. Diese verhielt sich mit den Einschränkungen, die durch die Donnan'sche Formel gegeben sind, wie eine für Elektrolyte permeable Membran. War die Teilungsphase abgelaufen, so änderte sich diese Permeabilität, indem nun bis kurz vor einer neuen Mitose die wasserlöslichen Stoffe nicht mehr ins Innere der Zelle hineindiffundieren konnten, lipoidlösliche Stoffe dagegen gelangten nun mit Leichtigkeit ins Zellinnere. Diese „andern "Permeabilitätsverhältnisse sind schon lange vorher von *Herbst* postuliert worden. *Herlant* erklärte sich diese Tatsachen folgendermaßen: Während der Teilungsphase wird die geschlossene Phase durch Wasser (+ Albumine) gebildet; durch dieses Medium können die Salze eindringen. In der Zwischenphase zwischen zwei Teilungen bilden die Lipoide die geschlossene Phase der Plasmamembran, die nun das Eindringen der lipoidlöslichen Stoffe in die Zelle ermöglichen, den Salzen aber den Eintritt verwehren. Im Einklang damit stehen *Runnström*'s Ergebnisse über den Einfluß des Kaliumentzuges auf den sich teilenden Eikern bei Seeigeln. *Herlant*'s und *Lyon*'s Befunde können auch die von *Herbst* und anderen beobachteten Reaktionsunterschiede bei gleichen Zellen auf gleiche Reize eher verständlich machen. Unter bestimmten Bedingungen fällende Kationen können sich vom Zellinnern durch Abdichtung (*Spek*) der Plasmamembran abschließen. Von Interesse sind die Wirkungsmodifikationen (im Sinne einer Verdünnung der Lithiumionen) bei Zufügung von Eiweiß zum Salzgemisch (*Spek*).

Die Stellung des Na in der Fällungsreihe ist auch nach *Spek* umstritten. Die Wasseradsorption geschieht nach *Meyer* und *Schäffer* (cit. n. *Runnström*) hauptsächlich an Mizellen lipoider Natur. Die Angaben über Lezithinfällungen durch die Kationen der *Hofmeister*'schen Reihe nach *Koch*, *Porges* und *Neubauer* widersprechen sich in vielem.

Es ist wahrscheinlich, daß wir von den ins Zellinnere eindringenden Kationen am ehesten *spezifische* Wirkungen erwarten können. Dringt Li in die Zelle ein, so konstatieren wir meistens (*Spek*) Zytolyse. Bei fällenden Kationen sahen wir einen Abschluß des Zellinnern vom Außenmilieu. Innerhalb dieser Wand gehen die zellulären Vorgänge weiter, aber die Entwicklung kann sich nicht vollziehen, weil zur Zellteilung Wasseraufnahme nötig ist (*Herlant*, *Runnström*). Die vitalen Oxydationen sind in der „cellule fermée" kaum beeinträchtigt, aber keine einzige Zellteilung kommt zustande.

Auf dem Permeabilitätsgrad der Plasmamembran scheint

auch die *nervöse* Leitfähigkeit zu beruhen. Wenigstens ist durch *R. S. Lillie* ein Parallelismus zwischen der abdichtenden Funktion und der anästhesierenden Wirkung eines Stoffes aufgedeckt worden. Ca und Mg haben abdichtende und anästhesierende Eigenschaften, und gerade sie begünstigen nach *Bernhardt* und *Strauch* den Wasserölemulsionszustand. Für die typischen Alkalimetalle, zu denen in diesem Sinne Li nicht gehört, gilt das Umgekehrte. Li ist nicht imstande, eine Emulsionsart in die andere überzuführen. Die abdichtende Wirkung des Li im Gegensatz zu K wurde von *Runnström* im Dunkelfeld demonstriert. *Runnström* faßt die Li-Wirkung als Oberflächenwirkung im Sinne *Spek*'s und *Herlant*'s auf. Nach *Runnström* wäre das Primum der Li-Wirkung eine Beeinflussung des *physikalisch-chemischen Zustandes* in den Animalpolzellen der Seeigelblastula, welche eine Aufhebung der von hier ausgehenden Entwicklungssteigerung im Sinne der Hemmung des vegetativen Anteiles zur Folge hätte.

Was den Wirkungsparallelismus betrifft, von dem oben die Rede war, verweise ich auf *Herlant*, nach welchem Autor Anästhetica, Ca, Mg, H^+ gleichsinnig (abdichtend), Na-, K- und OH'-antagonistisch wirken. Der Parallelismus zwischen Abdichtung und Sensibilität erstreckt sich aber nicht soweit, daß auch von einem Parallelismus zwischen Sensibilität und Stoffwechselintensität die Rede sein könnte. (*R. S. Lillie.*) K, Ca und Li haben nach *Lillie* auf isolierte Nerven- und Muskelfasern sensibilitätserniedrigende, Na steigernde Wirkung. Interessant ist der auf diesem Gebiete ausgesprochene *Synergismus der Mg- und der Li-Wirkung*. Man denkt dabei unwillkürlich an die Stellung dieser Elemente am Anfange ihrer Reihen im periodischen System und an ähnlichen einfachen Bau des Atoms dieser Elemente. Li und Mg wirken gleichsinnig sensibilitätshemmend auf sensible Hinterhornzellen im RM. wobei die Tatsache, daß Li stärker als Mg wirkt, auffallen muß. (*Michele Mitolo*). Die *Herz*wirkung des Li ist in Bezug auf den Angriffspunkt nicht näher erforscht, die Tatsache, daß Li in kleinen Dosen Na z. T. ersetzen kann, stützt Befunde von *Herbst*, die andere, daß in größeren Dosen Li *Ca-artig* wirkt, spricht für die nahe Verwandtschaft des Li mit den Erdalkalien. 1% LiCl bewirkt Tonussteigerung und baldigen Herzstillstand, 0,5% Tonusabnahme und Zunahme von Frequenz und Amplitude (siehe den Dualismus der Li-Wirkung bei *Spek.*) (*V. F. Lindeman.*) Als Analogon in der reinen Chemie diene die Tatsache, daß bei der Beschleunigung der Reaktion von CrO_3 auf HJ durch Chloride eine Hofmeister'sche Reihe besteht, an deren Ende als maximal wirkende Salze LiCl und $MgCl_2$ stehen (*M. Bobielski*).

Lillie schreibt: „alteration of the salt content of the media may have effects essentially identical with anesthesia . . . It indicates that the general condition of the colloids of the cell is a chief factor in determining the irritability and autonomic activity of the living cells."

Es ist darauf zu achten, daß man in solchen Salzversuchen die synergistische oder antagonistische Wirkung von OH' und H+-Ionen ausschalten oder zum mindesten stabilisieren muß.

Hirschmann (cit. bei *Herbst*) fand, daß LiCl das Salz ist, das bei niedrigster Konzentration wirkt (2,43%). Nur äquimolekulare Konzentrationen von Salzen sind miteinander vergleichbar. Streng genommen dürften sogar nur Lösungen mit gleicher Zahl dissoziierter Ionen miteinander verglichen werden, da wir uns die Metallwirkung wohl ausschließlich als Ionenwirkung denken müssen. (*Hofmeister*, *Hirschmann*, *Heidenhain*, *Herlant*, *Herbst*.) *Warburg* stellte fest, daß die Konzentrationsgrade für analoge Wirkungen verschiedener Stoffe auf verschiedene Zellen innerhalb enger Grenzen schwanken, was schon von *Cl. Bernard* 1875 beobachtet worden war. (cit. bei *Herbst*.) Hier sei noch nachgeholt, daß die Frage nach der Ersetzlichkeit eines Metallions auch eine Frage der größeren *Adsorptionsaffinität* des einen der beiden in Frage kommenden Ionen an die Kolloidteilchen ist.

Ein Charakteristikum vitaler Reaktionen dürfte deren Umkehrbarkeit sein. Die Zahl der variablen Faktoren am Versuchsobjekt der lebenden Zelle ist heute noch unübersehbar und fordert größte Vorsicht in der Ausdehnung von Schlußfolgerungen auch auf ein kolloides System, wie es das Protoplasma ist. Als einen Kolloidkomplex darf man sich ja mit vielen Vereinfachungen das Zellplasma vorstellen. Als disperse Phase dieses kolloiden Systems kommen Wasser, ölige Flüssigkeiten, auch beide zusammen (Doppelemulsionen) in Betracht. Die Verschiedenheit der Salzbindungsmöglichkeiten erklärt uns ferner einen Teil der Schwierigkeit, die Salzreaktionen an der lebenden Zelle in spezifische und unspezifische einzuteilen.

Zweifellos ändert sich der Zustand der „membranlosen Zelle" auch ohne unser Zutun und ohne bekannte Ursache. Diese „kryptogenen" Zustandsänderungen sind wohl auch physikalisch-chemischer Natur. Lipoidunlösliche Stoffe wirken nach *Warburg* nicht zellspezifisch, lipoidlösliche wohl. Es darf also nicht von der Wirkung eines Neutralsalzes auf eine Zelle auf dessen Wirkung auf andere Zellen geschlossen werden.

Es ist uns also mit den heutigen Definitionen der spezifischen Wirkung nicht möglich, die Grenze zwischen spezifischer und unspezifischer Wirkung zu ziehen. Wenn die Forscher auf Grund der

Untersuchungen an Seeigeleiern von spezifischer Wirkung sprechen, so bedeutet dieser Begriff nach meinem Dafürhalten nur eine bestimmte Gruppierung von Wirkungen, von denen heute schon ein Teil als *unspezifisch* erkannt ist, zu einem Erscheinungskomplex, dem wir die Bezeichnung „Lithiumwirkung" geben. Er ließe sich vielleicht aber auch unter Weglassung des Lithiums unter andern Bedingungen realisieren. Spricht man also, der gewöhnlichen Terminologie folgend, von spezifischer Ionenwirkung, so ist es klar, daß dieser Ausdruck eine theoretisch recht anfechtbare Konvention darstellt. Solche spezifische Ionenwirkungen sind durch viele Arbeiten bekannt geworden. *Jacques Loeb* fand die „Na-spezifischen Giftwirkungen". Dann stellten er und andere den Begriff der „entgiftenden, antagonistisch wirkenden Ionen" auf und nannten solche „ungiftige" Lösungen „physiologisch äquilibriert". Beim Meerwasser und beim normalen Blut haben wir es mit solchen zu tun.

Die sekundären Ionenwirkungen (durch Veränderung des Mediums des Salzkomplexes bedingt) übertreffen an Zahl und Bedeutung die primären weit. Wir sehen uns hier also vollends gezwungen, einfach die Veränderungen des *Systems* durch Zufuhr oder Wegnahme eines Bestandteiles zu registrieren.

Ich fasse hier kurz die hauptsächlichsten Li-Wirkungen zusammen:

1. Li, Ca und Mg hemmen in jungen Zellen die Mitose.

2. Li setzt die nervöse Leitfähigkeit im Gegensatz zu K und Na herab.

3. Li ist aber auch teilweiser Ca-Antagonist. Es wirkt in SO_4-freiem Medium entgegengesetzt wie Ca. Ca kann aber im Meerwasser die Li-Wirkung nicht aufheben, wohl aber teilweise Li diejenige des Ca. Nach *Rubinstein* sind „Ca und K" . . . voneinander in Bezug auf Na unabhängige Antagonisten. Man kann sich die Stellung des Li gegenüber andern Alkali- und Alkalierdmetallen analog denken.

Eigene Versuche.

Die Li-Bindung an Eiweißkörper ist noch nicht klar. Man weiß, daß Li und Mg (für letzteres Metall vergleiche man die interessanten Versuche von *Leuthardt* an Aminosäuren) besondere Affinität zum Stickstoff haben. Sie bilden bei 450° schon Nitride, die ihrerseits wieder leicht mit andern Metallen reagieren. Eine Reihe von Li-N-Verbindungen, wie Li_2NH, $LiNH_2$, spielen bei der Ammoniaksynthese eine Rolle (und reagieren vielleicht auch mit einfachen organischen N-Verbindungen, wie Aminosäuren). (*Duparc, Wenger, Urfer.*) Endlich finde ich bei *Ziegler* und *Colo-*

nius, daß Li mit halogenierten Alkylen (Cl > Br > J) besonders leicht Lithiumalkyl gibt; so gibt die Reaktion zwischen Butylchlorid und Li eine Ausbeute von 80—100%. Besser haltbar als die aliphatischen ist die Phenyl-Li-Verbindung. Wir haben nun versucht, über die *Bindung von Li an Glykokoll durch elektrometrische Titration* Aufschluß zu erhalten und geben hier die gefundenen Werte:

Graphische Darstellung.

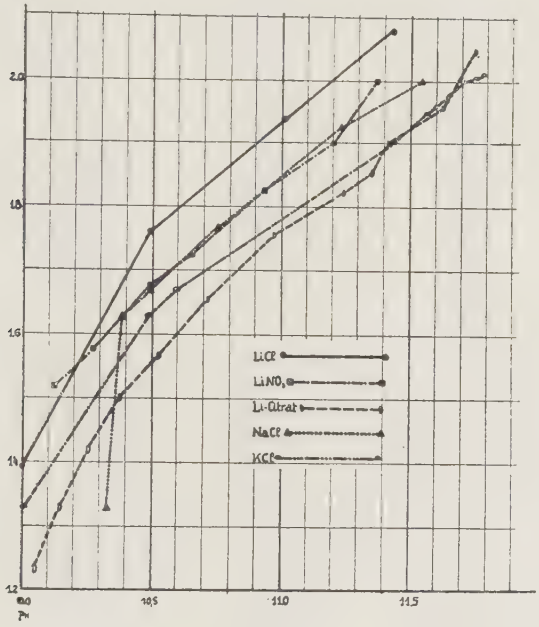


Fig. 1.

Tabelle I.

Titration einer 2n-Li-Citrat = n/5-Glykokollösung.

Die Salze wurden durch mehrmaliges Umkristallisieren rein dargestellt und bei erhöhter Temperatur bzw. im Exsikkator entwässert.

Vorgelegt 20 ccm.

NaOH n/10 in ccm	Temp.	p_H
0,00	21,9	7,48
0,275	20,0	8,98
0,425	20,0	9,24

NaOH n/10 in ccm	Temp.	pH
0,58	20,1	9,41
0,675	20,1	9,51
0,775	20,2	9,6
0,85	20,2	9,68
0,948	20,2	9,75
1,025	20,2	9,86
1,12	20,3	9,92
1,25	20,6	10,05
1,325	20,8	10,14
1,42	20,8	10,25
1,5	20,8	10,37
1,575	20,8	10,52
1,66	20,8	10,71
1,76	20,8	10,97
1,825	20,8	11,24
1,86	20,8	11,35
1,9	20,8	11,41
1,96	20,8	11,62
2,05	21.0	11,75

Tabelle II.

Titration einer 2n-Lithiumnitrat + n/5-Glykokollösung.

Vorgelegt 20 ccm.

NaOH n/10 in ccm	Temp.	pH
0,00	19,6	6,7
0,125	19,8	8,26
0,18	20,2	8,51
0,275	20,2	8,69
0,52	20,3	9,03
0,6	20,4	9,11
0,68	20,4	9,21
0,775	20,4	9,3
0,86	20,5	9,38
0,95	20,5	9,47
1,04	20,6	9,55
1,125	20,6	9,65
1,22	20,6	9,76
1,31	20,6	9,83
1,38	20,6	9,95
1,52	20,6	10,12
1,58	20,6	10,27
1,68	20,7	10,49

NaOH n/10 in ccm	Temp.	p_H
1,73	20,7	10,65
1,825	20,7	10,94
1,9	20,7	11,2
2,0	20,7	11,37

Zum Vergleich wurden Kurven von 2n-KCl und 2n-NaCl mit Glykokoll aufgenommen.

Tabelle III.

Titration einer 2n-KCl-n/5 Glykokollösung.

Vorgelegt 20 ccm.

NaOH n/10 in ccm	Temp.	p_H
0,00	21,8	5,86
0,125	22,4	8,55
0,435	22,9	9,05
0,675	23,1	9,39
1,075	23,2	9,07
1,325	23,4	10,01
1,625	23,4	10,49
1,675	23,4	10,595
1,9	23,4	11,43
1,95	23,4	11,58
1,98	23,3	11,65
2,00	23,3	11,7
2,025	23,4	11,75
2,05	23,3	11,78
2,225	23,2	12,03
2,25	23,2	12,04
2,275	23,2	12,08
2,325	23,2	12,13
2,35	23,2	12,16
2,425	23,3	12,2
2,43	23,2	12,2
2,5	23,2	12,28
2,775	23,2	12,38

Tabelle IV.

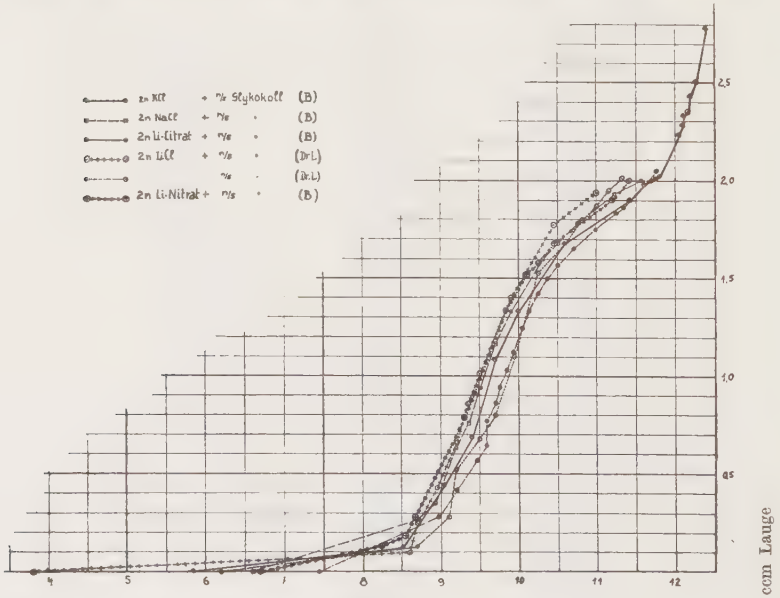
Titration einer 2n-NaCl = n/5-Glykokollösung.

Vorgelegt 20 ccm Lösung.

NaOH n/10 in ccm	Temp.	p_H
0,00	22,6	6,59
0,25	22,6	8,63
0,255	22,6	8,7
0,35	22,6	8,92

NaOH n/10 in ccm	Temp.	pH
0,625	22,6	9,18
0,755	22,6	9,35
0,95	22,6	9,52
1,175	22,8	9,73
1,325	22,6	9,91
1,6	22,6	10,32
1,625	22,6	10,38
1,675	22,5	10,49
1,775	22,6	10,75
1,925	22,6	11,23
2,00	22,6	11,54

Herrn Dr. *Leuthardt* verdanke ich die liebenswürdige Ueberlassung der Reinglykokoll- und der LiCl-Glykokollwerte, die in das Koordinatensystem zum Vergleich eingezeichnet sind. Der allgemeine Verlauf der Kurven deckt sich mit demjenigen von *Leuthardt* für einbasische Aminosäuren angegebenen. Die Absättigung durch n/10-NaOH ist zuerst intensiver als nachher; hat man ca. 1,7 ccm Lauge zugegeben, so tritt wieder eine Phase intensiverer Absättigung der OH-Ionen ein. Es sei hier noch bemerkt, daß stündlich gegen das Westonelement geeicht wurde.



pH

Fig. 2.

Das Anion scheint nicht gleichgültig für den Verlauf der Kurve zu sein. LiCl und $LiNO_3$ ergeben beinahe sich deckende Glykokollkurven; zwischen ihnen und dem Li-Zitrat aber besteht ein großer Unterschied. Schon im laugenfreien Medium ist das p_H für dieses Salz am weitesten nach rechts verschoben (ca. 0,4 p_H). Ein Querschnitt durch die Kurvengruppe etwa dort, wo 1,0 ccm Lauge zugegeben ist, zeigt uns von der Zitrat- und der Reinglykokollkurve abgesehen, eine Aufeinanderfolge der Kationen, wie wir sie von den Hofmeister'schen Reihen her kennen, besonders, wenn wir die Cl-Kurven betrachten: es folgen im Sinne zunehmender Säuerung aufeinander KCl, NaCl, $LiNO_3$, LiCl. Es mag als nicht ausgeschlossen erscheinen, daß K, Na, Li in steigendem Maße die Tendenz haben, mit Glykokoll chemische oder physikalisch chemische Bindungen einzugehen, die die Abdissoziation von H^+ hemmen oder diejenige von OH' aus dem Glykokoll fördern. Von Interesse wäre es, zu erfahren, wie sich K-, Na-, Li-Zitrat, -bromid und -nitrat verhalten, ob sich auch hier mit gleichen Anionen in äquimolekularer Lösung diese Gesetzmäßigkeit nachweisen läßt. Die Hofmeister'sche Reihe ist nur bei fehlendem oder geringem Zusatz von Lauge nicht zu erkennen.

Therapeutische Verwendung des Li.

Der Gebrauch des Li in der Heilkunde ist so alt wie derjenige der lithiumhaltigen Wässer. Man scheint aus den für diese geltenden Anzeigen auch diejenigen für das Li abgeleitet zu haben. Es findet seine Hauptverwendung in der Behandlung arthritischer und arthropathischer Veränderungen, sowie in der Gichttherapie. Ich führe letztere gesondert auf, weil hier die Stoffwechselstörung, da sie im Vordergrund steht, so allgemein bekannt ist, daß man sogar von einer Uratdiathese gesprochen hat. Bei der Würdigung der Gicht als Stoffwechselkrankheit braucht man über die Bedeutung von Mitteln, die den Zellstoffwechsel so wesentlich beeinflussen können wie das Li, keine Worte zu verlieren. Man wird vielleicht dazu kommen, den Stoffwechselverhältnissen bei der Arthritis deformans nachzugehen und von hier aus eine rationelle Li- und Li-Wassertherapie begründen.

Der Diathesebegriff ist, landläufig gebraucht, nichts als eine Umschreibung, gewinnt aber eine konkretere Bedeutung, sobald man ein physikalisch-chemisches Substrat dafür findet. Sehen wir, wie kleinste qualitative und quantitative Verschiebungen in der Zusammensetzung der für den Zellstoffwechsel wichtigen Körperflüssigkeiten die größten Wirkungen auf die Zellen zur Folge haben, so können wir auch im physikalisch-chemischen

Sinne von Umstellung = Diathesis sprechen, sobald wir dazu die materiellen Grundlagen haben.

Die Erklärungsversuche für die Li-Wirkung bei Gicht setzten bei der hohen Löslichkeit des Li-Urates im Wasser ein. So glaubte man (*Straube*), daß Li die sonst unlöslichen Urate löst und aus den Uratdepots entferne. Man vergißt, daß das Li nicht in genügender Menge im Mineralwasser vorkommt, um die vermehrte Ausschwemmung von Harnsäure nach Darreichung von Li-haltigem Wasser zu erklären, hauptsächlich aber übersieht man, daß zusammen mit dem Li Stoffe im Körper zirkulieren, die Li eher absättigen können als die Harnsäure. Nach *Lichtwitz* und *Steinitz* sind auch die klinischen Erfolge der alleinigen Li-Darreichung bei Gicht nicht nennenswert. Auch von andern Forschern wurde dies hervorgehoben. Sie sind besser bei gleichzeitiger Darreichung von Derivaten der Phenylchinolinkarbonsäure (*Daniels, Straube, Wiechowski*). Möglicherweise öffnet Li dem Atophan den Weg in die Zelle, möglicherweise reagiert es aber auch mit dem Atophan. *R. Abl* hat, um den Mechanismus der Ausscheidung der endogenen Harnsäure zu erklären, Versuche mit vielen darmwirksamen Pharmaka unternommen und einen Parallelismus zwischen der Harnsäureausscheidung, der Intensität der Darm-Drüsentätigkeit und dem Durchblutungsgrad des Pfortadergebietes festgestellt. Es gibt nach *Abl* Stoffe, die direkt auf die Splanchnikusfasern wirken, sodaß die obenerwähnten Funktionen in gegenseitiger Koordination oder teilweiser Subordination dem Zustand der Splanchnikusfasern untergeordnet sind. Nach *Abl* hemmt Ca und steigern Sr, As, S, $NaHCO_3$ die endogene Harnsäureausscheidung. Für die Alkalien stehen sich die Beobachtungen von *McLeod* und *Haskins* und diejenigen von *Rockwood* und *von Epps* gegenüber. Li soll Ca-Ionen verdrängen können. Auch die veränderte Durchblutung infolge veränderter Herzaktion wird von *Abl* zur Erklärung herangezogen. Er schreibt: „. . . Von den Löslichkeitsverhältnissen weitgehend unabhängig ist dieser Angriffspunkt für die das vegetative Nervensystem mächtig beeinflussende Alkaloide.“ Sollte man nicht auch für das Li eine solche Wirkungsweise postulieren dürfen? Ich glaube dies umsomehr, seit ich weiß, daß man (*Kaku Tenmin*) den Angriffspunkt des Atophans und seiner Verwandten „ins Gewebe“ lokalisiert und seitdem wir die Nervenwirkung eines andern Phenylchinolinkarbonsäurederivates, des Perkains, kennen.

Die Anreicherung von Quellsalzen mit Li, der z. B. das Vichyquellsalz unterworfen wird, sei hier nur erwähnt.

Eine Publikation, die sich auf die Anwendung eines Na-Li-Doppelsalzes bei Diabetes mellitus bezog (*Weiß*), hat durch *Depisch*

und *Isaac* sehr kritische Aufnahme gefunden. Nach den bei der Gichttherapie gegebenen Bemerkungen wird man es nicht ganz unverständlich finden, wenn ich mich dem Ausspruch *D*'s.: „es fehlen für die Anwendung eines solchen Salzes alle Voraussetzungen" nicht unbedingt anschließen kann. Einen ähnlichen Standpunkt vertreten *Kaufmann-Cosla* und *Zörkendörfer*. Der Li-Atophanwirkungsinterpretation von *Daniel*'s kann ich nicht beipflichten. Vielmehr fasse ich dieselbe als synchron auf. *Glénard* bezieht den Diabetes mellitus, die Gicht und Störungen der Fettfixation auf Störungen in der Fermentproduktion der Leberzelle und erwähnt, daß solche Krankheiten durch Salze beeinflußt werden können.

Inwieweit man berechtigt ist, die Erdalkalisalze da in die Behandlung einzuführen, wo man die Teilung embryonaler Zellen hintanhalten will, wage ich nicht zu beurteilen. Man darf nicht vergessen, daß aus einer Eizelle ein harmonisches Gefüge entsteht, aus einer Tumorzelle aber nicht.

Ebenfalls nur hingewiesen sei auf die Beeinflussung der labilen zellulären Gleichgewichte durch Salzlösungen im Sinne der Hemmung bzw. Förderung von Erscheinungen des kolloidoklastischen Schocks nach *Widal* (*Arloing*, *Laussedat*, cit. nach *Mougeot*).

Es wäre ein müßiges Unterfangen, hier auch die Indikationen der Li-führenden Mineralquellen angeben zu wollen. Einmal kennen wir die Li-Quote, bezogen auf die Gesamtwirkung des betr. Wassers nicht, dann ebensowenig deren sekundäre Wirkung.

Man versteht, daß hier die Variationsmöglichkeiten in der Wirksamkeit einer Analyse noch weniger zugänglich sind als in Li-Lösungen.

Literatur:

Abl, R.: Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 74, 1913. — *Arloing, F.:* zit. n. Arch. Medical Hydrol. 1925. — *Bäderbuch, Schweiz.* 1926. — *Bernhardt, H.* und *Strauch, C. B.:* Zschr. klin. Med. 104, 1926, S. 723. — *Bokorny, Th.:* Pflüg. Arch. 93, 1903, S. 134. — *Child, C. M.:* Biol. Bullet. 30, 1916. — *Daniels, A. L.:* Arch. Int. Med. XIII, zit. n. Kongr. Zbl. f. inn. Med. 10, 1914. — *Depisch, F.:* Wien. klin. Wschr. 37, S. 1216, zit. n. Kongr. Zbl. f. inn. Med. 38, 25. — *Donnan:* Zschr. el. Chem., 17, 1911. — *Gellhorn,* Pflügers Arch. *213,* 789. — *Glénard, R.:* L'Hépatisme, zit. n. Arch. Med. Hydrol. 1923. — *Gurwitsch, Al.:* Roux' Arch. Entw. Mech. 3, 1896. — *Herbst, C.:* Zschr. wiss. Zool. 55, 1893; Arch. Entw. Mech. 17, 1896; Biol. Zbl. 14—15, 1895/96; Roux' Arch. Entw. Mech. 2, 1896. — *Herlant, M.:* Arch. de Biol. 39, 1920. — *Höber, R.* und *Schürmeyer, A.:* Pflügers Arch. 214, 1922. — *Isaac, S.:* Wien. klin. Wschr. 1924, S. 1263. — *Kaku, T.:* Acta Medic. Keijo, 11, 47—66. — *Kaufmann-Cosla* und *Zörkendörfer, W.:* Ref. in Ann. Instit. Hydrol. et Climat. VI, 1928. — *Lasagna, F.:* zit. n. Arch. Medic. Hydrol. 1925. — *Lichtwitz, L.* und *Steinitz, E.:* in Mohr-Staehelin, Hdb. inn. Med. 1925, vol 3 a. — *Lillie, R. S.:* Biol. Bull. 30,

1916. — *Lindeman, V. F.:* Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 26, 1929, aus Rona Ber. 52, 1930. — *Mitolo, M.:* Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim. 4, 1929, zit. Rona Ber. 52, 1930. — *Oedqvist, G.:* Arkiv f. Zool., 17 A. — *Rubinstein, D. L.:* Pflüg. Arch. 214, 1922. — *Runnström, J.:* Acta Zool. 9, 1928. Pubbl. Staz. Zool. Maritt. Napoli 6, 1925. — *Spek, J.:* Arch. Entw. Mech. 46, 1918. Zschr. wiss. Biol. Zschr. Zellf. Gewebl. 1, 1924. Péterfis Method. wiss. Biol. 2, 1928. — *Straube:* Med. Klin. 1929, Nr. 31. — *von Ubisch, L.:* Zschr. wiss. Zool. 124, 1925. — *Violle, P.-L.* et *Dufourt, P.:* Ann. Instit. Hydrol. et Climatol. 6, 1928. — *Warburg, O.:* Zschr. physiol. Chem. 191, S. 1. Erg. Physiol. 14, 1914. Zschr. physiol. Chem. 1910, 66; ibid. 70, 1911, S. 413. — *Weber, F.:* Zschr. wiss. Mikrosk. 42, 1925. — *Weiß, H.:* Wien. klin. Wschr. 37, 1924, S. 1142. — *Wiechowski:* M. m. W. 1912, 1252. — *Ziegler, C.* und *Colonius, H.:* Liebigs Ann. 479, 1930, zit. n. Chem. Zbl. 1930.